

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Ana Carolina Ribeiro Costa
Cirilo José Ferreira Neto
Crisellen Delogo Sinete
Úrsula Gama Pimenta Murta**

**LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: relato de caso e
revisão de literatura**

IPATINGA

2018

Ana Carolina Ribeiro Costa
Cirilo José Ferreira Neto
Crisellen Delogo Sinete
Úrsula Gama Pimenta Murta

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: relato de caso e revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior – IMES/Univaço, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.^(a) orientadora: Prof.^(a) Dra. Michelle Carvalho Maia

Prof.^(a) co-orientadora: Prof.^(a) Dra. Jaqueline Melo Soares

IPATINGA

2018

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: relato de caso e revisão de literatura

Ana Carolina Ribeiro Costa¹; Cirilo José Ferreira Neto¹; Crisellen Delogo Sinete¹; Úrsula Gama Pimenta Murta¹; Jaqueline Melo Soares² & Michelle Carvalho Maia³

-
1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
 2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Co-orientador do TCC.
 3. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

Resumo

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), doença inflamatória crônica autoimune de etiologia complexa, é uma enfermidade que acomete diversos sistemas do organismo. **Objetivo:** Considerando-se que a apresentação clínica da doença é singular em cada paciente, o presente trabalho buscou apresentar, por meio de um relato de caso, todo o curso do LES, desde informações epidemiológicas, fisiopatologia, manifestações clínicas e novos parâmetros diagnósticos até as terapias mais recentes para o tratamento. Além disso, buscou-se analisar o quadro da paciente e correlacioná-lo às características da literatura relacionadas à doença. **Relato de caso:** O presente caso ilustra uma paciente do sexo feminino (gênero mais acometido pela doença) que, em 18 anos, desde o diagnóstico inicial de LES, evoluiu com o comprometimento de diferentes órgãos do sistema e necessitou de medidas terapêuticas direcionadas, o que resultou em tratamento multidisciplinar. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo do tipo relato de caso, utilizando-se informações retrospectivas obtidas diretamente por revisão do prontuário e entrevista com a paciente, verificação de registros diagnósticos e revisão de literatura com base em artigos científicos atuais. Dados laboratoriais e clínicos foram levantados e analisados para melhor compreensão fisiopatológica da evolução sintomatológica do LES. **Resultados:** As evidências demonstraram que o LES não apenas é de origem multifatorial, bem como afeta a paciente em nível biopsicossocial, sendo necessária intervenção dinâmica no campo físico e psicológico. **Conclusão:** É notório que, diante da complexidade da fisiopatologia do LES e da evolução individual da doença com resposta terapêutica distinta entre os pacientes, é necessário que novos estudos sejam realizados, a fim de esclarecer os fatores envolvidos na patogênese, bem como a descoberta de alvos terapêuticos que contribuam para a melhora da qualidade de vida destes pacientes.

Palavras-Chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico. Anticorpos. Autoimune.

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma patologia autoimune, que pode acometer diversos sistemas do organismo. O quadro lúpico tem caráter crônico e inflamatório e, apesar de ter sua etiologia ainda desconhecida, sabe-se que tem maior incidência em indivíduos do sexo feminino, principalmente do início da idade reprodutiva até, aproximadamente, a quarta década de vida (FERNANDES et al., 2017; ROCHA, 2017).

A fisiopatologia do LES envolve a associação de fatores genéticos e ambientais, que culminam em uma resposta imune anormal, caracterizada pela quebra da tolerância imunológica e emergência de linfócitos, cujos receptores têm alta afinidade para antígenos próprios. A reação estabelecida entre os antígenos próprios, presentes nos corpos apoptóticos, e os autoanticorpos forma imunocomplexos que, devido à deficiência do organismo para removê-los, se depositam nos tecidos e geram um processo inflamatório local que, cronicamente, compromete a função e estrutura orgânica através de lesão tecidual irreversível (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

A sintomatologia e a apresentação do quadro clínico do LES são bastante heterogêneas, e vão desde astenia, perda de peso, dores musculares e comprometimento articular, até pericardite e insuficiência renal. Além de manifestações variadas, a patologia ainda pode apresentar recidivas e remissões. Desse modo, o diagnóstico é baseado em uma série de critérios clínicos e imunológicos (GORDON et al., 2018; COSTA; COIMBRA, 2014).

O tratamento do LES busca controlar a atividade inflamatória e, conseqüentemente, reduzir a progressão da doença e prevenir complicações. As classes medicamentosas mais utilizadas são os glicocorticoides, os antimaláricos e os imunossupressores, além de outros fármacos que constituem o tratamento adjunto, para combater complicações e infecções oportunistas (KUHN et al., 2015).

O presente trabalho buscou apresentar todo o curso do LES, desde informações epidemiológicas, fisiopatologia, manifestações clínicas, novos parâmetros diagnósticos e os medicamentos mais recentes para o tratamento. Além disso, buscou-se analisar o quadro da paciente em questão e associá-lo às características descritas para a doença.

Método

Trata-se de um estudo descritivo do tipo relato de caso, utilizando-se informações retrospectivas obtidas diretamente por revisão do prontuário, entrevista com a paciente, registros diagnósticos e revisão de literatura com base em artigos científicos atuais.

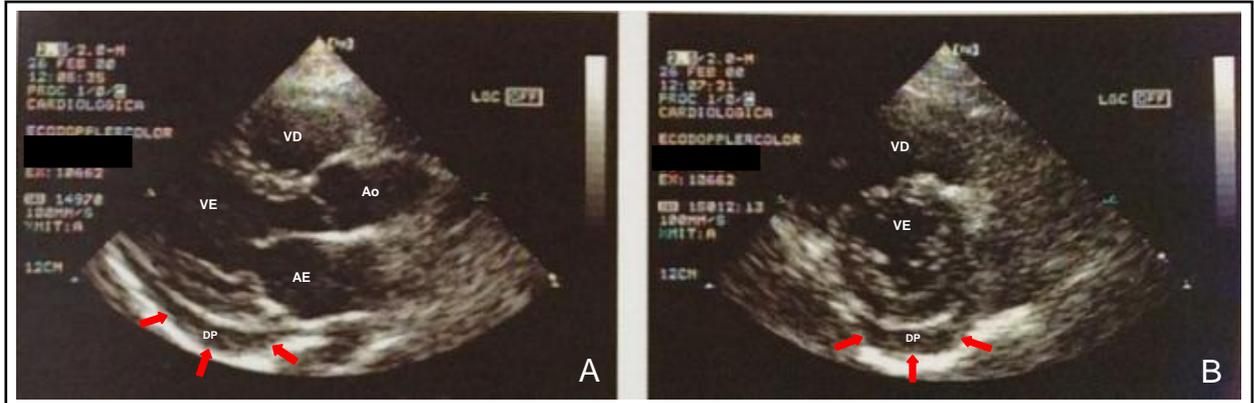
Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Unileste, com o número do parecer 2.295.987, obedecendo-se a todas as recomendações formais necessárias. A concordância com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assegura confidencialidade e sigilo dos dados do sujeito de pesquisa, cujas informações serão utilizadas única e exclusivamente para fins científicos, preservando, integralmente, seu anonimato. Além disso, o convite à paciente foi acompanhado de uma carta de apresentação e justificativa do trabalho, com o conteúdo deste informado também verbalmente. Não houve risco para a paciente, uma vez que se trata de um estudo de caráter descritivo do tipo relato de caso e sem intervenções.

Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 57 anos, leucoderma, casada, do lar, natural de São Pedro do Avaí – MG, procurou assistência médica em fevereiro de 2000, com quadro de dor precordial intensa, erupção malar e fotossensibilidade. Realizou-se dopplerecografia (Figura 1) que concluiu a presença de derrame pericárdico, leve a moderado, na face posterior do coração, sem evidências de tamponamento. Os exames laboratoriais destacaram: fator antinuclear (FAN) positivo até diluição 1:320, anti-DNA positivo até diluição 1:20, leucopenia ($3400/\text{mm}^3$) com linfopenia ($952/\text{mm}^3$), anemia microcítica e hipocrômica (Hb 11,4 g/dL; VCM 78,4 fL; CHCM 32,6%) e hipotireoidismo primário (TSH 11,7 $\mu\text{UI}/\text{mL}$; T4 0,62 ng/dL e antitireoperoxidase 40,22 UI/mL). Deste modo, mediante a associação entre as alterações cutâneas (rash malar e fotossensibilidade), o derrame pericárdico, juntamente às alterações hematológicas (leucopenia com linfopenia) e a presença do autoanticorpo anti-DNA e do fator antinuclear reagente, foi concluído o diagnóstico de LES. Iniciou-se terapêutica contínua com prednisona 40 mg/dia;

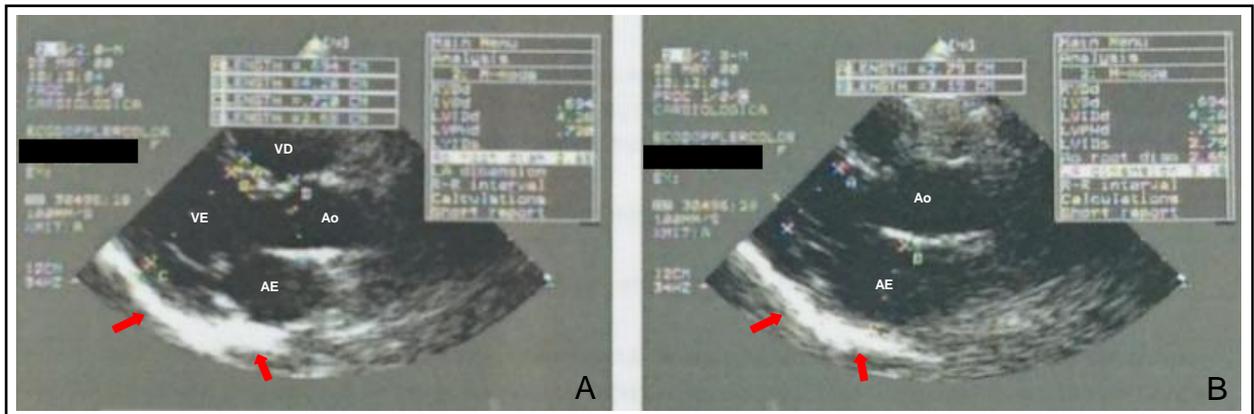
difosfato de cloroquina 250 mg/dia e levotiroxina 75 mcg/dia. Após três meses, constatou o desaparecimento do derrame pericárdico posterior, após o tratamento bem sucedido (Figura 2).

FIGURA 1 - Dopplerecografia em corte longitudinal (A) e transversal do ventrículo esquerdo (B) evidenciando leve a moderado derrame pericárdico na face posterior do coração.



VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; Ao: aorta; DP: derrame pericárdico. Fonte: cedida pela paciente.

FIGURA 2- Dopplerecografia em corte longitudinal (A e B) com desaparecimento de derrame pericárdico comparando-se a Figura 1.



VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; AD: átrio direito; Ao: aorta. Fonte: cedida pela paciente.

Em 2005, a paciente compareceu para acompanhamento laboratorial de rotina; encontrava-se assintomática e sem alterações ao exame físico. Foi verificada elevação da proteinúria de 24 horas (168,76 mg/24h) e da proteína C reativa (38,40 mg/L), com os demais parâmetros avaliados dentro da normalidade (função renal, níveis de complemento C3, C4, CH100 e análise do sedimento urinário). O quadro foi sugestivo de nefrite lúpica mesangial, devido à ausência de confirmação histológica por biópsia renal. O tratamento foi realizado com prednisona 60 mg/dia por 6 semanas, com redução progressiva até a dose inicial de 40 mg/dia e

substituição do agente antimalárico difosfato de cloroquina 250 mg/dia para hidroxicloroquina 400 mg/dia. Houve boa resposta à terapêutica, com a negatificação da proteinúria.

Após 10 meses, foi observada nova elevação da proteinúria de 24 horas (188, 26 mg/24h) e da proteína C reativa (18,00 mg/L), associada à redução na taxa de filtração glomerular (88,41 mL/min/1,73), com a análise do sedimento urinário normal. Evidenciou-se recorrência do comprometimento renal secundário ao LES. A terapêutica instituída foi equivalente ao episódio anterior com prednisona e hidroxicloroquina. Após o tratamento, foi observada a normalização dos exames alterados.

Em 2007, prosseguiu-se o acompanhamento laboratorial da paciente, que não mostrou alterações significativas nos parâmetros analisados: função renal e hepática, eletrólitos, provas de atividade inflamatória, sistema complemento e hemograma. No Quadro 1, encontram-se os resultados dos exames realizados.

Quadro 1 - Resultados de exames bioquímicos e hematológicos realizados pela paciente em 2007.

Exame	Resultados	Valores de referência
Autoanticorpo anti-DNA	Reagente (1:10)	Não reagente
Proteína C reativa (mg/L)	< 5,0	<5,0
VHS (mm)	6	0 a 20
Complemento C3 (mg/dL)	92,00	90 a 180
Complemento C4 (mg/dL)	24,00	19 a 52
Complemento sérico total (μ/CAE)	109,00	≥ 60
Glicose jejum (mg/dL)	77	70 a 99
Ureia (mg/dL)	23,10	10 a 50
Creatinina (mg/dL)	0,72	0,7 a 1,2
AST (U/L)	15	10 a 30
ALT (U/L)	17	7 a 35
Sódio (mEq/L)	136,20	132 a 145
Potássio (mEq/L)	4,50	3,5 a 5,5
Hemácias	4,61	4,2 a 5,5
Hemoglobina (g/dL)	14,20	12,5 a 15,5
Hematócrito (%)	42	36 a 45
VCM (fL)	86,76	80 a 100
CHCM (%-pg)	33	30 a 35
Leucócitos totais (μL)	5.000	5.000 a 10.000
Plaquetas (mil/μL)	175	150 a 450

VHS: velocidade de hemossedimentação; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; VCM: volume corpuscular médio; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média. Fonte: cedida pela paciente.

Em 2008, a paciente procurou atendimento médico com dispneia persistente aos médios esforços. Foi realizada uma tomografia computadorizada de tórax (Figura 3), que evidenciou as seguintes alterações: pequenas bandas parenquimatosas com opacidade em "vidro-fosco" de permeio, no segmento medial do lobo médio e nos segmentos basais do lobo inferior direito, provavelmente, residuais ou atelectásicas; e sinais de aumento das dimensões cardíacas. Além disso, prosseguiu-se a propedêutica com espirometria (Figura 4), que revelou distúrbio ventilatório restritivo moderado e teste com broncodilatador negativo. O episódio foi diagnosticado como pneumonite lúpica crônica, relacionada à fibrose pulmonar. A terapêutica baseou-se em corticoterapia com doses elevadas por quatro semanas e redução gradual até a dose inicial de 40 mg/dia, sendo observada a resolução do quadro pulmonar.

FIGURA 3 - Tomografia computadorizada de tórax em corte coronal (A) e corte axial (B) evidenciando aumento das dimensões cardíacas e opacidade em vidro-fosco.



Fonte: cedida pela paciente.

FIGURAS 4A e 4B - Espirometria demonstrando distúrbio ventilatório restritivo moderado.

Parameter	UM	Pred.	SD	PRE#1	%Pred.	POST#2	%Pred.
Best FVC	l(btps)	2.64	0.72	1.13	42.7	1.13	42.7
FVC	l(btps)	2.64	0.72	1.13	42.7	1.13	42.7
FEV1	l(btps)	2.25	0.65	1.03	45.7	1.03	45.7
PEF	l/sec			4.17		4.50	
PEFT	msec			80		80	
FEV1/FVC%	%	85.3	6.5	91.2	106.9	91.2	106.9
FEF25-75%	l/sec	2.63	1.13	2.71	103.2	2.85	108.6
MEF75%	l/sec			4.14		4.50	
MEF50%	l/sec	3.24	1.18	3.34	103.0	3.25	100.2
MEF25%	l/sec	1.33	0.85	1.20	90.2	1.44	108.2
FET100%	sec			1.7		4.6	

Figura 4A: volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1) e capacidade vital forçada (CVF) reduzidos em relação ao valor predito; relação VEF1/CVF preservada. Fonte: cedida pela paciente.

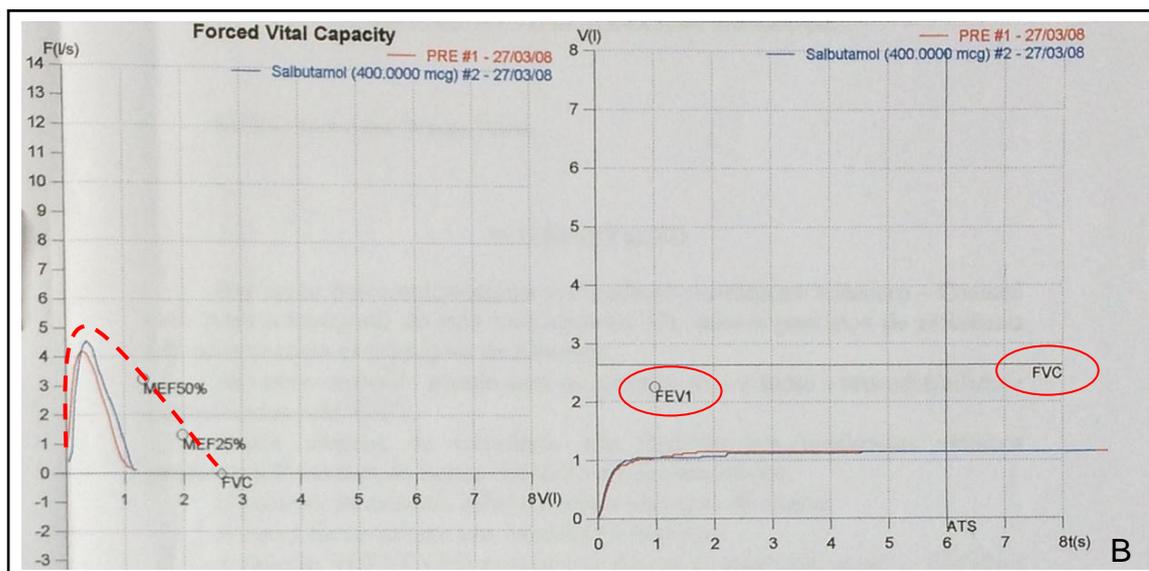
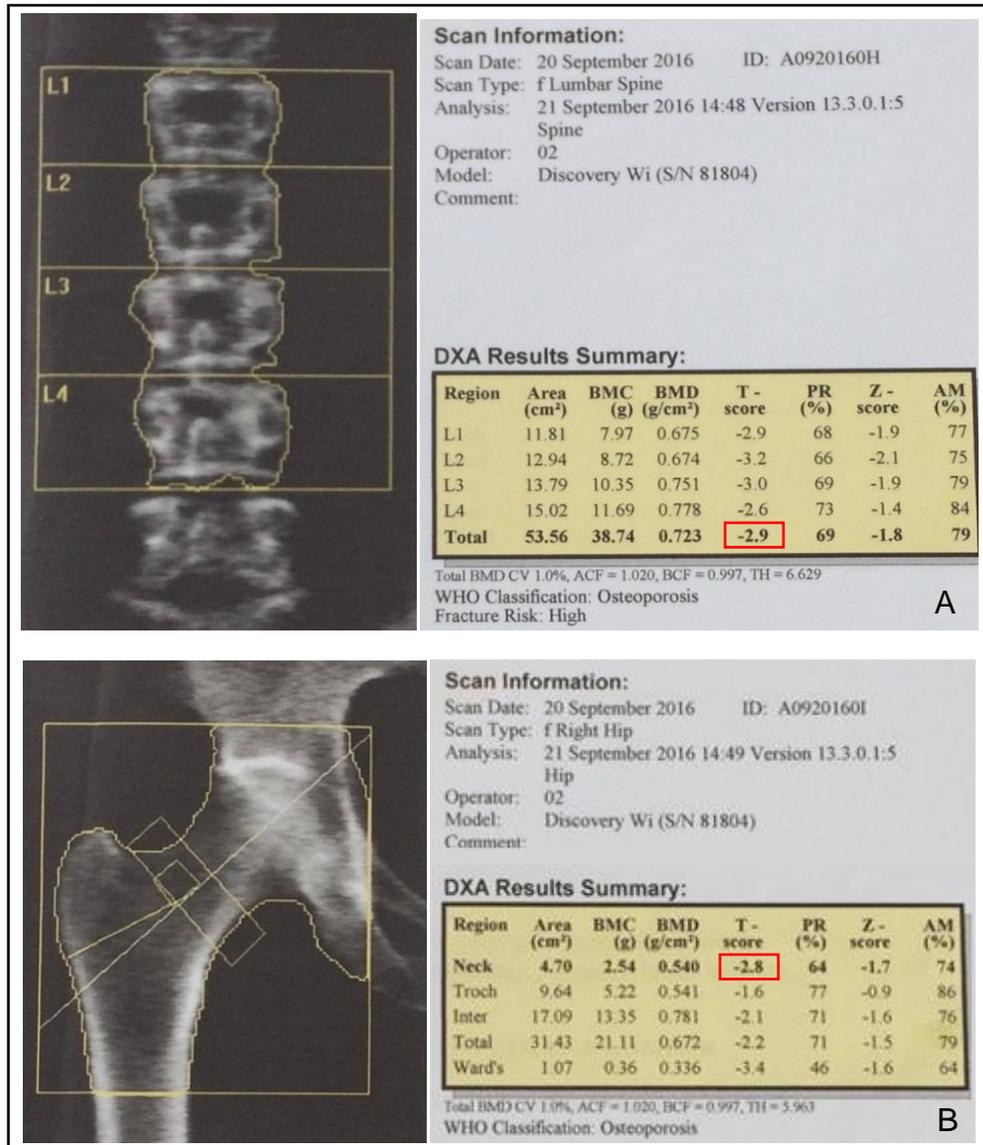


Figura 4B: curva fluxo volume com morfologia restritiva; VEF1 e CVF diminuídos em relação ao valor predito. Fonte: cedida pela paciente.

Entre os anos de 2009 e 2015, ocorreram complicações clínicas decorrentes do comprometimento sistêmico e da imunossupressão, destacando-se herpes zóster, em 2009, instituído aciclovir 4 g/dia, por 7 dias; lesões cutâneas discoides, no mesmo ano, com uso tópico de valerato de betametasona pomada 0,1% por 4 semanas; acidente vascular transitório, em 2012, terapêutica com AAS 200 mg/dia; e cianose de Raynaud, em 2015, sendo realizado tratamento com nifedipina 30 mg/dia, por 2 semanas. Mediante o comprometimento cerebrovascular, destacado em 2012, realizou-se a propedêutica complementar, com a identificação de autoanticorpos antifosfolípides anticardiolipina IgG (21,70 GLP) e IgM (8,00 MPL). Assim, foram realizados os tratamentos específicos para as alterações supracitadas, em associação ao aumento da dose diária de corticoide.

A densitometria óssea foi realizada periodicamente, a partir do tratamento inicial com corticosteroide. Desde 2004, foi observado quadro de osteopenia progressiva com diminuição da densidade óssea. Em 2016, verificou-se osteoporose, com redução da densidade óssea em - 2,9 desvios-padrão na coluna lombar e - 2,8 desvios-padrão na região proximal do fêmur. Iniciou-se o tratamento com alendronato de sódio 10 mg/dia, 600 UI de cálcio e 400 UI vitamina D.

FIGURA 5 - Densitometria óssea evidenciando osteoporose em coluna lombar (A) e região proximal do fêmur (B).



Valores de referência para densitometria óssea T score: Normal - inferior a - 1,0 desvio-padrão; Osteopenia entre - 1,0 e - 2,5 desvios-padrão; Osteoporose - superior a - 2,5 desvios-padrão. Fonte: cedida pela paciente.

Atualmente, ao exame físico, são observados: face cushingoide, eritema malar em asas de borboleta, artrite com deformidade dos artelhos das mãos, presença de varizes e edema ++/+++ em membros inferiores. Além disso, encontra-se em acompanhamento clínico e laboratorial, em uso de hidroxicloroquina 400 mg/dia, prednisona 20 mg/dia, alendronato de sódio 10 mg/dia, 600 UI de cálcio + 400 UI vitamina D, levotiroxina 75 mcg/dia.

Revisão de literatura

1 Definição

O LES caracteriza-se como uma doença autoimune multissistêmica em que o sistema imunológico do indivíduo reage às suas próprias estruturas por meio de autoanticorpos. O depósito de imunocomplexos nos tecidos gera um processo inflamatório local que desencadeia a sintomatologia da doença. O curso clínico da afecção apresenta períodos de exacerbação, com quadros agudos e períodos de remissão. A mortalidade é de três a cinco vezes maior em pacientes com LES e está associada à intensidade da atividade inflamatória, particularmente quando há comprometimento do sistema nervoso central ou renal, maior susceptibilidade de infecções graves e, em longo prazo, pelas complicações geradas pelos medicamentos e pela própria doença. Quando há o acometimento cardiovascular, o risco de morte prematura é maior (GORDON et al., 2018; BRASIL, 2013).

2 Epidemiologia

A prevalência da patologia em território brasileiro é de 60 a 100/100.000 habitantes, com frequência superior em mulheres na faixa etária reprodutiva, principalmente entre os 15 e 40 anos. A proporção entre os sexos é de cerca de nove a dez pacientes do sexo feminino para cada um do sexo masculino. Além disso, observa-se maior frequência e gravidade em grupos afro-americanos e asiáticos em relação aos brancos (GORDON et al., 2018; ROCHA, 2017; RODRIGUES et al., 2017).

No Brasil, estima-se que haja cerca de 200 mil portadores do LES. Destaca-se incidência elevada na cidade de Natal devido à localização geográfica dessa cidade e sua relação com a exposição solar, que contribui para a evolução da doença através da apoptose dos queratinócitos e o acúmulo dos corpos apoptóticos na pele (ROCHA, 2017; RODRIGUES et al., 2017).

3 Fisiopatologia

O LES é uma doença autoimune sistêmica, resultante da associação de fatores genéticos e ambientais, que promove uma perda da tolerância imunológica aos antígenos próprios e, com isso, há o desenvolvimento de linfócitos T e B autorreativos. Imunologicamente, a doença é classificada como uma reação de hipersensibilidade tipo III, na qual imunocomplexos, provenientes da interação entre vesículas apoptóticas e autoanticorpos, se acumulam nos tecidos e geram um processo inflamatório local. Além disso, nos pacientes lúpicos, as células T reguladoras encontram-se reduzidas, o que contribui para a formação descontrolada de autoanticorpos pelos linfócitos B ativados (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015; GUERRA, 2005).

Os corpos apoptóticos são identificados pelos receptores de células B (BCR) e por receptores Fc das células dendríticas. A interação entre os receptores celulares e os antígenos nucleares faz com que estes se internalizem nos endossomos. No interior dos endossomos, os antígenos nucleares acoplam-se aos receptores tipo Toll (TLR) e estimulam a produção de autoanticorpos pelas células B e, nas células dendríticas (principalmente as plasmocitoides) estes autoantígenos estimulam a secreção do interferon-alfa (INF- α), que intensifica a resposta imune (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Entre os componentes genéticos que predisõem a doença estão à herança de alelos HLA, principalmente o HLA-DR2 e HLA-DR3, que se associam ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II; os déficits genéticos do sistema complemento, particularmente C1q, C2 ou C4, responsáveis pela retirada inadequada de imunocomplexos e corpos apoptóticos, além de estarem envolvidos na quebra da tolerância imunológica de linfócitos B; o polimorfismo no receptor inibitório Fc γ RIIB, que se relaciona à ativação descontrolada de células B e de respostas inflamatórias mediadas pela via imunológica inata; o polimorfismo nos TLR (principalmente TLR9 e TLR7) associado à ativação de células B para antígenos nucleares; além de polimorfismo genético mediado pela atividade do INF- α , um interferon do tipo I, que se encontra elevado nos pacientes com LES (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Destaca-se que a predisposição genética é parte minoritária no processo de adoecimento, uma vez que, apenas 10% dos pacientes têm parentes de 1º grau

portadores da doença e somente 2% dos filhos dos afetados desenvolvem a doença. Nesse contexto pode-se observar que, além da combinação de genes de susceptibilidade, é necessária a ausência de fatores genéticos que regulam a atividade autoimune e a presença de um estímulo responsável pelo início da doença (PETRI, 2011).

As causas ambientais como a luz ultravioleta, a infecção pelo vírus *Epstein-Barr*, a poeira de sílica e o tabagismo, estimulam a apoptose celular. A remoção defeituosa dos corpos apoptóticos, possivelmente devido aos níveis reduzidos do sistema complemento ou ainda, das enzimas nucleases, gera elevada concentração de antígenos nucleares no organismo que, na presença de linfócitos autorreativos, promove a estimulação linfocitária. Esse processo tem como consequência à formação de autoanticorpos que, ao interagirem com componentes nucleares, irão promover o desenvolvimento de imunocomplexos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

A retirada defeituosa dos imunocomplexos no organismo faz com que esses se aglomerem nos tecidos e estimulem a resposta inflamatória local, através da ativação do sistema complemento que, por sua vez, será responsável pela secreção de citocinas, de enzimas destrutivas, de peptídeos vasoativos e de agentes oxidantes, além de estimular o influxo de células inflamatórias para a região afetada. Cronicamente, o processo inflamatório gera lesão tecidual irreversível, devido ao acúmulo de fatores de crescimento e de componentes oxidativos (HAHN, 2014).

Os anticorpos antinucleares encontram-se elevados no LES, sendo que, determinados autoanticorpos estão associados às manifestações clínicas particulares. Os autoanticorpos anti-DNA, são específicos da patologia e estão relacionados à atividade lúpica e ao comprometimento renal, através do depósito de imunocomplexos nos glomérulos. Entre os autoanticorpos anti-antígenos nucleares extraíveis (anti-ENA), os anticorpos anti-SSA, presentes em até 25% dos pacientes, estão associados à fotossensibilidade, enquanto os anticorpos anti-SSB, vistos em 10% dos casos, associam-se ao eritema malar, à fotossensibilidade, às lesões cutâneas subagudas, à serosite, à artrite e à trombose. Os autoanticorpos antifosfolípidos são verificados em comprometimentos cerebrovasculares decorrentes de fenômenos tromboembólicos. Os autoanticorpos anti-membrana (anticorpos anti-eritrócito, anti-plaqueta e anti-linfócito) estão associados à anemia

hemolítica autoimune, à trombocitopenia autoimune e à linfopenia, respectivamente (GUERRA, 2005).

4 Diagnóstico

No que se refere ao diagnóstico da doença, são utilizados os critérios propostos em 1982 pelo *American College of Rheumatology* (ACR) e modificados em 1997, em que um paciente para ser diagnosticado com a patologia deve possuir, pelo menos, quatro dos onze critérios propostos. Os parâmetros analisados são o rash malar ou discoide; a fotossensibilidade; as úlceras orais; a artrite; a serosite, mediante o acometimento da pleura ou pericárdio; os distúrbios orgânicos, podendo ser referentes ao sistema renal, por meio de proteinúria persistente maior 0,5 g/dia ou superior a 3+ ou cilindros celulares; distúrbios nervosos por meio de convulsões ou psicose; complicações hematológicas evidenciadas por intermédio de anemia hemolítica com reticulocitose, leucopenia inferior a 4000/mm³, linfopenia inferior a 1500/mm³ ou trombocitopenia inferior a 100.000/mm³; alterações imunológicas pela presença de anti-DNA, anti-Sm ou antifosfolípídeo, como também pela presença do FAN (OLIVEIRA et al., 2016; COSTA; COIMBRA, 2014).

Mediante o contraponto de que nem todos os pacientes diagnosticados clinicamente com LES possuem quatro ou mais desses critérios e que não há necessidade de comprometimento imunológico para a definição de caso, o grupo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) formulou outra classificação em 2012, a fim de auxiliar os critérios da associação americana. Os parâmetros avaliados têm por base alterações clínicas, destacando as lesões da apresentação cutânea do lúpus de forma aguda ou crônica, as úlceras orais ou a alopecia sem cicatrizes; a sinovite envolvendo duas ou mais articulações; a serosite; o comprometimento renal, neurológico ou hematológico, como também alterações imunológicas, entre elas a presença de FAN positivo, os anticorpos anti-DNA, anti-Sm ou antifosfolípídeos, os níveis reduzidos de complementos C3, C4 ou CH50 ou o teste de Coombs direto, na ausência de anemia hemolítica. Os pacientes, para serem classificados como portadores de LES, devem satisfazer quatro critérios, sendo, ao menos, um critério clínico e um imunológico. Além disso, adentram nesse diagnóstico, indivíduos com nefrite lúpica comprovada por biópsia renal com a

presença de FAN ou anticorpos anti-DNA (GORDON et al., 2018; LYTHGOE et al., 2017; KUHN et al., 2015).

Gordon e colaboradores (2018) classificam a doença em três categorias, como leve, moderada ou grave, de acordo com a atividade da afecção. O LES leve é definido como uma doença estável, que se manifesta, principalmente, por artrite, lesões mucocutâneas e pleurite leve, além disso, ausência de comprometimento orgânico que curse com risco de vida. A doença moderada apresenta manifestações clínicas mais severas, enquanto o acometimento grave se refere àquele que coloca em risco à vida do paciente.

Alguns autores descrevem que o monitoramento da doença é estabelecido mediante a classificação da gravidade e atividade da patologia, que se relacionam às manifestações clínicas e complicações envolvidas. Para doença leve, recomenda-se uma avaliação trimestral ou semestral, sendo que essa frequência é menor para pacientes com doença grave ativa e na gravidez. Os pacientes que apresentam doença inativa e ausência de comprometimento morfofuncional ou comorbidade podem ser avaliados anualmente. É recomendada a realização periódica dos seguintes exames para avaliação do LES: hemograma completo, exame de urina, creatinina sérica, níveis de complementos C3 e C4, autoanticorpos (anti-DNA, antifosfolípídeo, anti-RO/SSA), proteína C reativa, aspartato-aminotransferase (AST/TGO), alanina-aminotransferase (ALT/TGP), fosfatase alcalina, velocidade de hemossedimentação (VHS), albumina sérica, taxa de filtração glomerular e proteinúria de 24 horas. O FAN é útil para o diagnóstico, contudo não se observam evidências que comprovem sua eficácia para o acompanhamento da atividade patológica (TUNNICLIFFE et al., 2015; BRASIL, 2013).

5 Manifestações clínicas e tratamentos específicos para as complicações

Matos e colaboradores (2016) relatam que, em se tratando de uma doença multissistêmica, a anemia é a manifestação hematológica mais frequente, podendo variar de leve a moderada, com hematócrito abaixo do valor de referência normal em 30%. A intensidade da anemia retrata a atividade inflamatória da doença, e esse quadro pode estar presente em 57 a 78% dos casos com a classificação normocítica e normocrômica a mais comum. A anemia ferropriva identificada por hemácias

microcíticas e hipocrômicas pode ocorrer mediante a má-absorção de ferro ou perda crônica de sangue e representa 37% dos casos. A leucopenia, condição comum em 50% dos pacientes, pode se desenvolver resultante de linfopenia, neutropenia ou ambas, tendo como causa a destruição provocada pelos autoanticorpos ou medicamentos.

As lesões cutâneas presentes no LES são classificadas como lesões específicas e não específicas. As primeiras englobam o Lúpus Eritematoso Cutâneo Agudo (LECA) ou Crônico (LECC), enquanto as últimas integram o eritema palmar, a fotossensibilidade, a urticária, a alopecia, as úlceras orais e os fenômenos vasculares. No quadro agudo, pode ser evidenciado, principalmente, o eritema malar ou "em asa de borboleta", influenciado pela exposição solar e caracterizado por uma lesão eritematoescamativa ou maculopapular localizada em região malar e nasal, que poupa os sulcos supralabial e nasolabial. No curso crônico, destaca-se, com maior frequência, o lúpus discoide, definido por áreas infiltradas, eritematosas circulares, com hiperqueratose central que evoluem para cicatriz atrófica, presentes especialmente no pavilhão auricular e couro cabeludo (ROCHA, 2017; ALVES; PEREIRA, 2014).

As lesões cutâneo-vasculares, frequentes entre os pacientes, integram a vasculite, o angioedema e a urticária e podem relacionar-se a vasculopatias. Afetam, principalmente, extremidades e locais propícios a traumas, variando, de acordo com o calibre, região e importância do vaso. O tratamento deve ser precoce a fim de evitar gangrena. O comprometimento vascular pode se manifestar como máculas, púrpuras, nódulos e pápulas, além de periarterite nodosa e fenômeno de Raynaud, identificado por palidez, com posterior cianose e eritema, devido ao estresse ou frio (ROCHA, 2017; SAKAMOTO et al., 2017).

No que tange às alterações articulares, 95% dos pacientes desenvolverão comprometimento articular no decorrer da doença. Comumente são evidenciadas artralgia e artrite, sendo esta última caracterizada por mais de quatro articulações afetadas, com acometimento simétrico e migratório. Em cerca de 90% dos pacientes, não se observa deformidade articular, sendo o envolvimento definido por uma sinovite não erosiva. Ao exame físico, observa-se uma tumefação dos tecidos moles e sensibilidade aumentada na região articular, principalmente dos punhos, quirodáctilos e joelhos. Para quadros agudos locais, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) são indicados e, se não houver resposta, pode-se associar

baixa dose de prednisona. Para quadros crônicos que não obtiveram controle com hidroxicloroquina, adiciona-se metotrexato, e, se não houver resultado positivo com o tratamento medicamentoso, indica-se infiltração intra-articular com glicocorticoide de depósito (RODRIGUES et al., 2017; ALVES; PEREIRA, 2014; HAHN, 2014; BORBA et al., 2008).

O envolvimento cardíaco tem como manifestação mais comum a pericardite, acometendo até 55% dos pacientes. O comprometimento pericárdico pode ser o primeiro sintoma do LES, mas também pode vir a desenvolver-se durante o curso da doença. Os sintomas são típicos, como febre, aumento da frequência cardíaca e dor subesternal, que se intensifica com a respiração, tosse ou flexão anterior do tronco. A ecocardiografia é o método diagnóstico, o derrame pericárdico geralmente é leve e tem rara evolução para pericardite constritiva ou tamponamento cardíaco. Nos pacientes com quadros leves e sem repercussão hemodinâmica, indica-se a corticoterapia com evidências de boa resposta terapêutica (RIBEIRO; YAMADA; GUTIERREZ, 2014; BRASIL, 2013).

O comprometimento renal acontece em 60% dos pacientes com LES, e as alterações glomerulares determinam a maioria das manifestações clínicas da nefrite lúpica. A realização da biópsia renal possibilita avaliar parâmetros diagnósticos e prognósticos que auxiliam na conduta terapêutica. O ACR preconiza que a biópsia seja feita sempre que se identificar aumento da creatinina sérica, a proteinúria superior a 1,0 g/24h isolada ou superior a 0,5 g/24h acompanhada de hematúria e/ou presença de cilindros. Na ausência de biópsia renal, a atividade da glomerulonefrite é baseada de acordo com marcadores clínicos e laboratoriais como a presença na hematúria, leucocitúria e cilindrúria celular no sedimento urinário, a proteinúria em 24h, a presença ou aumento dos valores dos anticorpos anti-DNA e os baixos níveis de complemento, principalmente C3. Considera-se que o declínio da taxa de filtração glomerular, a proteinúria nefrótica e a pressão arterial elevada estão relacionadas ao envolvimento renal mais grave (FERNANDES et al., 2017; KLUMB et al., 2015).

A nefrite lúpica é classificada histologicamente pela *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* em seis classes, destacando-se a nefrite mesangial mínima (classe I), a nefrite mesangial proliferativa (classe II), a nefrite lúpica focal (classe III), a nefrite lúpica difusa (classe IV), a nefrite lúpica membranosa (classe V) e a esclerose avançada (classe VI). Com base em

parâmetros clínicos e laboratoriais, é possível inferir a classificação histológica. O aumento da creatinina acompanhada de proteinúria superior a 0,5 g/24h, hipertensão arterial sistêmica, sedimento urinário ativo e, principalmente, se associada aos baixos níveis de complemento e anticorpos anti-DNA, sugerem classes III ou IV. A proteinúria superior a 2 g/24h sem alterações em sedimento urinário, pressão arterial normal e ausência de autoanticorpos indica a classe V. Nas classes I e II, verifica-se proteinúria inferior a 1 g/24h, com valor normal de creatinina sérica e normotensão (FERNANDES et al., 2017; KLUMB et al., 2015).

Referente ao tratamento da nefrite lúpica, a hidroxicloroquina é indicada tanto para as fases de indução e manutenção em todos os pacientes. Para a glomerulonefrite mesangial (classes I e II), recomenda-se que a azatioprina ou o micofenolato de mofetila sejam associados quando houver proteinúria persistente superior a 1 g/24h. Os agentes imunossupressores como ciclofosfamida ou micofenolato de mofetila são considerados nas classes III, IV e V em combinação com os corticosteroides. Inicialmente usa-se pulsoterapia com metilprednisolona (500-750 mg) por três dias, seguido por prednisona oral 0,5 mg/kg/dia por quatro semanas com redução gradual da dose para 10 mg/dia em seis meses. O tratamento visa à remissão completa ou parcial dos sintomas, que deve ocorrer em seis meses. Após esse período, se não houver alcance dos alvos terapêuticos, considera-se refratariedade e é indicada nova pulsoterapia com metilprednisolona e troca do imunossupressor. Os medicamentos imunossupressores devem ser mantidos por, no mínimo, trinta e seis meses e sua suspensão deve ser feita quando houver remissão completa sustentada (GORDON et al., 2018; MORONI; RAFFIOTTA; PONTICELLI, 2016; ASKANASE et al., 2015; KLUMB et al., 2015).

O acometimento do sistema respiratório ocorre em até 90% dos pacientes, podendo afetar a pleura, o parênquima pulmonar, os vasos pulmonares, as vias aéreas superiores e inferiores e a musculatura acessória. O envolvimento pleural é o mais comum, presente em até 60% dos pacientes, com manifestação de dor pleurítica, a qual pode associar-se a alterações radiológicas. No que tange ao comprometimento vascular, destaca-se a hipertensão pulmonar que se relaciona a distúrbio de ventrículo direito e apresenta sintomas inespecíficos. Nas vias aéreas, pode-se observar inflamação laríngea, bronquiectasias ou paredes brônquicas e traqueia espessas. Os danos no parênquima pulmonar podem ser agudos, como a pneumonite lúpica aguda ou hemorragia alveolar difusa, representados por quadros

mais graves e de menor incidência, ou crônicos, como a doença pulmonar intersticial crônica. Esta última tem como curso clínico a dispneia progressiva aos esforços, tosse seca e fadiga, cujas alterações evidenciadas aos exames de imagens são predomínio de opacidades reticulares em bases, ao raio-X, e áreas em vidro fosco, septos interlobulares espessos, opacidades reticulares, deformação da arquitetura pulmonar, faveolamento e bronquioloectasias à tomografia computadorizada. Ainda, observa-se padrão restritivo na prova de função pulmonar. O tratamento consiste em corticosteroides, podendo ser associados a imunossupressores. A gravidade do comprometimento respiratório é variada e relaciona-se ao aumento da morbimortalidade (BALDI; DIAS; COSTA, 2013; LEITE, 2011).

As manifestações neuropsiquiátricas se dividem entre as que acometem o sistema nervoso central e o sistema nervoso periférico. Sua prevalência é ampla entre 14 a 75% e podem anteceder a doença ou se desenvolver durante a progressão. A etiologia envolve vários fatores que incluem a microangiopatia, a síntese de autoanticorpos, a secreção de citocinas pró-inflamatórias na região intratecal e o uso de corticosteroides e medicamentos imunossupressores. Entre as síndromes que afetam o SNC e são atribuídas ao lúpus, destacam-se os acidentes vasculares cerebrais, os ataques isquêmicos transitórios, a psicose, as convulsões epilépticas, os distúrbios cognitivos, a demência e o delirium. Nos pacientes com distúrbios neuropsiquiátricos, foi observada elevada prevalência de anticorpos antifosfolípides. A ressonância nuclear magnética (RNM) é definida como exame de imagem padrão-ouro para a análise não invasiva do LES neuropsiquiátrico, e a terapêutica é sintomática, com uso de medicamentos imunossupressores, anticoagulantes e medicamentos de ação central, se necessário (GALINDO; VEIGA, 2010; VIEIRA et al., 2008).

As complicações desenvolvidas ao longo da doença podem estar relacionadas à atividade inflamatória e lesão tecidual e/ou ao tratamento com corticosteroides. Neste último, destacam-se principalmente, a osteoporose, catarata, osteonecrose e ruptura de tendão. Enquanto naqueles cujos aspectos inflamatórios estão diretamente associados, pode-se citar a insuficiência renal, doença articular destrutiva e infartos cerebrais. As doses elevadas de corticosteroides podem favorecer o aparecimento de infecções, sendo a herpes zóster, a tuberculose e a infecções bacterianas as principais causas. Além disso, observa-se nesses

pacientes, a aterosclerose acelerada e as alterações cognitivas provenientes da evolução da doença e a terapêutica instituída (VARGAS; ROMANO, 2009).

A osteoporose desenvolvida pelo uso crônico de corticosteroides acomete, principalmente, o osso trabecular, com maior prevalência de fraturas vertebrais. Observa-se uma relação diretamente proporcional entre a dose e a duração do tratamento com o corticosteroide e o risco relativo ao desenvolvimento de fraturas. A avaliação do grau de densidade óssea deve ser feita periodicamente, através da densitometria, no intuito de analisar a progressão da perda e o risco de fraturas. Mediante a diminuição óssea provocada por este medicamento, é proposto que os pacientes que façam uso de corticosteroide por mais de três meses em dose superior a 5 g/dia, recebam a profilaxia terapêutica, sendo os bifosfonatos os medicamentos de escolha. Além disso, ressalta-se a associação da suplementação terapêutica de cálcio e vitamina D, devido à sua eficácia na prevenção da diminuição óssea (NOBRE, 2016; PEREIRA et al., 2011; SOUZA et al., 2010).

O quadro de disfunção tireoidiana concomitante ao LES foi exposto inicialmente em 1961. Embora a etiopatogenia não seja conhecida, admite-se que haja um mecanismo genético envolvido, com a identificação de um gene de susceptibilidade (5q14.3-q15) comum à desordem autoimune e ao distúrbio tireoidiano, como também ao grau de atividade dos autoanticorpos nos tecidos orgânicos e ao tratamento prolongado com corticosteroides e imunossupressores. Dentre os comprometimentos tireoidianos mais frequentes em pacientes com LES, podem ser citados o hipotireoidismo com manifestações clínicas ou sua forma subclínica, estando presentes em 5,7%, o que corresponde a uma incidência cinco vezes superior à população geral (ROBAZZI; ADAN, 2012).

6 Tratamento do LES

O tratamento do LES baseia-se em inibir a atividade do sistema imune por meio de medicamentos imunossupressores. Os antimaláricos constituem a primeira escolha terapêutica e são úteis para evitar exacerbações e, conseqüentemente, melhorar a sobrevida dos pacientes. O mecanismo de ação destes fármacos consiste na supressão do processamento e apresentação dos autoantígenos, bem como no bloqueio da produção de citocinas inflamatórias. Considerando os benefícios dessa classe e o perfil de segurança, a hidroxicroquina deve ser

instituída em todos os pacientes no curso da doença. Os AINES podem ser associados para controle da dor articular e, para doença ativa, os corticosteroides podem ser combinados, a fim de reduzir o processo inflamatório e restaurar a função orgânica. Os corticosteroides devem ser utilizados em doses baixas, em vista dos seus efeitos colaterais, como enfraquecimento dos ossos, ganho de peso, infecção, diabetes, cataratas e necrose dos tecidos articulares. Os medicamentos imunossupressores são indicados no LES grave quando há comprometimento orgânico, por exemplo, a ciclofosfamida, o metotrexato, a azatioprina, a ciclosporina e o micofenolato de mofetila. A toxicidade desses medicamentos pode gerar alterações hematológicas como anemias, trombocitopenias, leucopenias e desencadear infecções. Entre os medicamentos citados, o metotrexato é o de escolha para LES ativo, pois apresenta perfil de segurança e menor preço (CAPELAS, 2015; KUHN et al., 2015; BORBA et al., 2008).

Os agentes biológicos, entre eles o rituximabe e belimumabe, são indicados como alternativa aos pacientes que não apresentam resposta à terapia imunossupressora padrão. Visto a ação dos autoanticorpos na evolução da patologia, os imunobiológicos têm como finalidade inibir a atividade das células B. Deste modo, o fármaco rituximabe (anticorpo monoclonal específico para o antígeno de superfície CD20 de células B) promove a depleção de linfócitos B, de modo a impedir a formação de autoanticorpos, ao passo que o belimumabe (anticorpo anti-fator ativador de células B - anti-BAFF), inibe a atividade biológica do BAFF, de forma a interferir na sobrevivência, na maturação e na ativação de células B. A relevância do uso desses medicamentos consiste em efeitos colaterais menos nocivos quando comparados aos corticosteroides e pela boa eficácia na remissão crônica. As imunoglobulinas intravenosas em elevadas doses agem como imunomoduladores, embora seu mecanismo de ação seja desconhecido. Além disso, ressalta-se o desenvolvimento de novas terapias que empregam anticorpos monoclonais que combatem a interleucina-6 (IL-6) e o IFN- α (CAPELAS, 2015).

No que tange ao tratamento, a terapêutica é instituída de acordo com a gravidade da doença. Para LES leve, indica-se a hidroxiquina, o metotrexato e os AINES, estes últimos por curtos períodos para controle dos sintomas. Além disso, o corticosteroide prednisona, via oral, é utilizado na dose inferior a 7,5 mg/dia para terapia de manutenção. O uso de protetor solar para radiação ultravioleta UVA e UVB é importante para a prevenção de lesões cutâneas. Para LES moderado, são

usadas altas doses de prednisona (0,5 mg/kg/dia), via oral, ou uso de metilprednisolona via intramuscular ou endovenosa, associados aos agentes imunossupressores. Os medicamentos como metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetila, ciclosporina e outros inibidores de calcineurina podem ser considerados em casos de artrite, doença cutânea, serosite, vasculite ou citopenias, caso a terapia com hidroxicloroquina seja insuficiente. Para LES grave, indica-se metilprednisolona via endovenosa ou altas doses de prednisona (1 mg/kg/dia) via oral. As terapias biológicas belimumabe ou rituximabe podem ser consideradas caso não houver resposta a outros medicamentos imunossupressores. A imunoglobulina intravenosa ou plasmaférese podem ser consideradas em pacientes com citopenias refratárias, púrpura trombocitopênica trombótica ou deterioração cognitiva aguda (GORDON et al., 2018).

Discussão

Este estudo aborda um relato de caso de LES diagnosticado em uma paciente do sexo feminino aos 40 anos. Essa patologia é observada com maior incidência em mulheres, cerca de dez vezes superior em relação aos homens, com ocorrência em idade reprodutiva, entre os 15 e 45 anos, cuja idade média de diagnóstico foi de 41,5 anos (COSTA; COIMBRA, 2014; NAKASHIMA et al., 2011). Nesse contexto, observa-se uma influência dos fatores hormonais, considerando-se a predominância pelo sexo feminino e pela faixa etária envolvida. Os dados da literatura condizem com o relato de caso no que se refere ao sexo da paciente e à idade do diagnóstico. Contudo, foi observada maior frequência em grupos afro-americanos e asiáticos em relação aos brancos na literatura consultada (CROW, 2014; PETRI, 2011), o que classifica a paciente como pertencente à classe minoritária acometida.

Considerando-se os critérios estabelecidos para o diagnóstico de LES, destaca-se na paciente a serosite identificada por derrame pericárdico, leucopenia ($3400/\text{mm}^3$) com linfopenia ($952/\text{mm}^3$), comprometimento cutâneo por meio de rash malar e fotossensibilidade, positividade do FAN em titulação importante e presença de anti-DNA. No que se refere aos critérios propostos pelo ACR, modificados em 1997, e SLICC, em 2012, são necessários quatro critérios para o diagnóstico, sendo

ao menos um parâmetro clínico e um imunológico, o que condiz com o quadro clínico-laboratorial analisado, que apresenta três critérios clínicos e dois critérios imunológicos (GORDON et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2016; LYTHGOE et al., 2017; KUHN et al., 2015).

Para acompanhamento da doença, Tunnicliffe e colaboradores (2015) e Brasil (2013) recomendam que sejam solicitados um hemograma completo, um exame de urina, os parâmetros inflamatórios, as provas de avaliação renal e hepática, os níveis de complementos e os autoanticorpos anualmente, para doença remissiva e ausência de comorbidades. Essa recomendação está de acordo com o monitoramento da doença da paciente em questão.

Entre as manifestações clínicas, os sistemas mais acometidos são o músculo-esquelético, em cerca de 90 a 95%, por artralgia e/ou artrite sem deformidade articular e o dermatológico, em 80%, por meio de fotossensibilidade, rash malar, lúpus discoide e alopecia difusa intermitente (GALINDO; VEIGA, 2010; SANTOS, 2007; BEZERRA, 2005; SAUMA; NUNES; LOPES, 2004). Nesse contexto, a paciente apresenta artrite com deformidade articular, o que representa a minoria dos pacientes, em torno de 5 a 10%. Já as alterações cutâneas condizem com a literatura no que tange à fotossensibilidade, ao rash malar e ao lúpus discoide presentes.

Quanto ao comprometimento articular, o tratamento estabelecido para quadros intermitentes e não erosivos consiste em AINES, com a associação de corticosteroides e agentes antimaláricos. Para quadros com evolução crônica, recidivas frequentes e com deformidade articular, está indicada a associação ao agente metotrexato (BRASIL, 2013; SATO et al., 2004). Considerando a paciente como pertencente a uma evolução crônica de alterações articulares, observa-se que a terapêutica com o medicamento metotrexato não foi utilizada pela paciente.

A pericardite está presente em até 55% dos pacientes, sendo este o comprometimento cardíaco mais comum, que pode manifestar-se como o primeiro sintoma da patologia ou durante o curso da doença. O tratamento utilizado dá-se por meio da corticoterapia em doses moderadas, com boa resposta em pacientes com quadros leves e estáveis hemodinamicamente. A adição de imunossupressores está reservada para quadros mais graves, refratários à terapêutica inicial (RIBEIRO; YAMADA; GUTIERREZ, 2014; MONTERA et al., 2013; SATO et al., 2002). Desse

modo, pode-se observar uma concordância entre o quadro inicial desenvolvido pela paciente e o tratamento realizado com os dados da literatura.

No que tange ao comprometimento vascular, o fenômeno de Raynaud se fez presente em 45 a 55% dos pacientes e apresenta relação com locais mais frios e com fatores emocionais (SANTOS, 2007; SAUMA; NUNES; LOPES, 2004). Corroborando esse dado, o clima ambiental com temperaturas mais baixas da região leste de Minas Gerais pode ter favorecido o desenvolvimento do quadro vascular apresentado. A terapêutica de escolha com bloqueadores dos canais de cálcio, semelhante ao tratamento relatado neste caso, visa impedir a evolução para quadros graves, ao promover vasodilatação e reverter o processo isquêmico local (SILVA et al., 2011; KAYSER; CORRÊA; ANDRADE, 2009).

Fernandes e colaboradores (2017) e Klumb e colaboradores (2015) consideram o envolvimento renal a partir de parâmetros clínicos e laboratoriais, já que a proteinúria em 24h, a cilindrúria, a hematúria e a leucocitúria no sedimento urinário e o aumento da creatinina sérica são observados em 60% dos pacientes. Além disso, os autores consideram que a biópsia renal deve ser feita quando a creatinina sérica apresentar-se elevada sem etiologia definida, quando a proteinúria isolada for superior a 1,0 g/24h ou quando esta for superior a 0,5 g/24h associada à presença de hematúria e/ou cilindros no sedimento urinário. Sendo assim, no que se refere ao quadro clínico apresentado pela paciente, foi observada somente proteinúria em urina 24h com valor inferior a 1,0 g/24h, o que corrobora a propedêutica realizada a partir dos parâmetros clínicos, devido à ausência de critérios que justificassem a biópsia renal.

O tratamento indicado para a classificação de glomerulonefrite mesangial deve ser feito com corticosteroides e hidroxicloroquina. A associação de azatioprina com micofenolato de mofetila deve ser considerada para os quadros de proteinúria persistentemente superior a 1,0 g/24h (FERNANDES et al., 2017; KLUMB et al., 2015). Sendo assim, a terapêutica adotada neste caso está de acordo com o proposto pela literatura.

As provas de atividade inflamatória estão elevadas quando a doença está ativa, sendo o VHS o mais notório em 80% dos casos; contudo, no presente relato, a proteína C reativa foi o parâmetro inflamatório alterado, verificado no quadro de nefrite lúpica. A hipocomplementenemia foi observada em 66,7% dos pacientes, mas

esse critério não foi encontrado nos exames laboratoriais da paciente (SAUMA; NUNES; LOPES, 2004; AMIT et al., 1997).

As alterações hematológicas observadas são leucopenia em 50%, trombocitopenia em 15% e anemia em 57 a 78% dos quadros de LES, sendo a classificação normocítica e normocrômica a forma mais comum. No quadro inicial apresentado pela paciente, foi identificada a anemia microcítica e hipocrômica, que representa 37% dos casos, e leucopenia (MATOS et al., 2016; ZIMMERMANN, 1997; SATO, 1994). Dentre os autoanticorpos, o anti-DNA é o mais frequente, em cerca de 50,63% dos acometidos, o que condiz com o relato (SAUMA; NUNES; LOPES, 2004; SIQUEIRA, 1993).

O comprometimento do sistema respiratório é frequente, e o curso inflamatório crônico do parênquima pulmonar foi o quadro clínico referido pela paciente, com dispneia progressiva aos esforços, alterações de exames de imagens e prova de função pulmonar compatível com o descrito na literatura (BALDI; DIAS; COSTA, 2013; LEITE, 2011). Bueno e Romaldini (2008) relatam que o tratamento depende do grau de atividade inflamatória evidenciada na tomografia computadorizada de tórax, sendo a corticoterapia e os agentes imunossupressores os medicamentos indicados.

Entre as manifestações neuropsiquiátricas associadas ao LES, pode ser identificado na paciente o comprometimento do SNC por meio do acidente vascular transitório. O quadro pode envolver a atividade inflamatória, a ação dos autoanticorpos e o uso prolongado dos medicamentos corticosteroides e imunossupressores, correspondendo ao que foi observado na paciente deste caso, uma vez que o episódio ocorreu 12 anos após o diagnóstico da doença. Os anticorpos antifosfolípides, verificados em comprometimentos cerebrovasculares provenientes de fenômenos tromboembólicos, foram confirmados no caso, assim como citado na literatura (GALINDO; VEIGA, 2010; VIEIRA et al., 2008).

Vargas e Romano (2009) descreveram as complicações como decorrentes da inflamação e da lesão tecidual ou relacionadas ao uso prolongado dos corticosteroides. No que tange o comprometimento inflamatório, são citadas a insuficiência renal, a doença articular destrutiva e os infartos cerebrais. Já as complicações decorrentes do tratamento medicamentoso relatadas são a osteoporose, a catarata, a osteonecrose, a ruptura de tendão e a susceptibilidade a infecções como herpes zóster, a tuberculose e as infecções bacterianas. Dentre as

manifestações acima citadas, o relato indica o desenvolvimento de doença articular destrutiva, osteoporose e herpes zóster, sendo, portanto, decorrentes da associação do processo inflamatório e do dano tecidual com o uso a longo tempo do corticosteroide.

Pereira e colaboradores (2011) recomendam que seja instituída terapêutica profilática com bifosfonatos aos pacientes que darão início ao tratamento ou que já fazem uso de glicocorticoide em dose superior a 5 mg/dia, cuja duração supere três meses. Concomitante à conduta, deve ser suplementado cálcio e vitamina D. Na paciente, pode-se observar que o tratamento com alendronato de sódio e a suplementação terapêutica com cálcio e vitamina D, deu-se somente posterior ao diagnóstico de osteoporose, sendo que não foi realizado o manejo profilático a fim de retardar a progressão da diminuição da densidade óssea.

O quadro clínico de hipotireoidismo desenvolvido pela paciente está em conformidade com a disfunção tireoidiana mais comum apresentada no LES. Robazzi e Adan (2012) relatam a provável existência de uma região gênica comum aos transtornos (5q14.3-q15) e, além disso, esteja relacionada à atividade da doença e ao tratamento com imunossuppressores e corticosteroides.

O tratamento para pacientes com LES deve ser individualizado, com base nas manifestações sistêmicas estabelecidas e na gravidade de cada quadro. O pilar da terapia baseia-se no uso de agentes antimaláricos, que suprimem o processamento e apresentação dos autoantígenos e geram um bloqueio na produção de citocinas inflamatórias, associados aos glicocorticoides e imunossuppressores, sendo que a dose dos glicocorticoides deve ser a menor possível para conter a atividade inflamatória, em vista dos efeitos colaterais provocados pelo seu uso crônico. Além disso, para LES refratário ao tratamento imunossupressor inicial, sugerem-se os agentes biológicos, que apresentam efeitos colaterais menos nocivos em relação aos corticosteroides e são capazes de induzir a remissão crônica (CAPELAS, 2015; CARNEIRO, 2013). O tratamento realizado pela paciente está de acordo com o proposto pela literatura, com uso de proteção solar contra a radiação UVA e UVB, juntamente à terapia medicamentosa com corticosteroide, associada ao agente antimalárico hidroxiquina. Além disso, recomenda-se para o controle de manifestações clínicas agudas a elevação temporária do corticosteroide para conter o episódio (GORDON et al., 2018).

Conclusão

Tendo em vista que o LES é uma patologia autoimune que acomete indivíduos jovens, principalmente mulheres em idade reprodutiva, e pode manifestar-se com comprometimento orgânico diverso, além de a etiologia da doença não ser totalmente esclarecida, faz-se necessário ampliar as buscas por conhecimento a respeito da patologia. Para isso, é válido abranger os múltiplos fatores envolvidos na fisiopatologia, bem como a relação entre a atividade inflamatória tecidual, a ação dos autoanticorpos e as manifestações clínicas multissistêmicas da doença.

Visto que, o curso clínico da doença é individual, com possibilidade de evoluções e resposta à terapêutica diferentes entre os pacientes, é fundamental que novos estudos possibilitem a descoberta de alvos terapêuticos que possam otimizar a qualidade de vida dos pacientes, bem como o prognóstico destes, tendo em vista a redução dos efeitos da imunossupressão prolongada. Além disso, mediante o curso crônico da doença, é imprescindível que os pacientes sejam acompanhados regularmente, a fim de prevenir complicações mais graves que possam afetar a funcionalidade orgânica.

O presente caso retrata uma paciente que, mesmo na condição de portadora do LES há 18 anos, em terapia adequada e com acompanhamento regular, apresentou complicações decorrentes da patologia. Todavia, devido às intervenções específicas e precoces, não houve danos incapacitantes severos para a paciente.

Agradecimentos/financiamento

Nossos agradecimentos à paciente pela confiança, pela disponibilidade e pelo interesse em fornecer todos os dados relacionados à elaboração do estudo e às nossas orientadoras por nos auxiliarem na confecção deste trabalho.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: case report and literature review

Abstract

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE), an autoimmune chronic inflammatory disease of complex etiology, is a disorder that affects several systems of the body. **Objective:** Considering that the clinical presentation of the infirmity is unique in each patient, the present study sought to present, through a case report, the entire course of SLE, from epidemiological information, pathophysiology, clinical manifestations and new diagnostic parameters to the most recent therapies used in treatment. In addition, it was sought to analyze the patient's condition and correlate it with the characteristics of the disease's related literature. **Case report:** This case report illustrates a female patient (gender most affected by the illness) who, in 18 years since the initial diagnosis of SLE, evolved with the involvement of different organs of the system and required targeted therapeutic measures, which resulted in a multidisciplinary treatment. **Methods:** This is a descriptive study of the type Case Report, using retrospective information obtained directly by reviewing the medical record, interviewing the patient, verifying diagnostics records and reviewing the literature based on current scientific articles. Laboratory and clinical data of the patient were collected and analyzed, one by one, for a better pathophysiological understanding of the symptomatic evolution of SLE. **Results:** Evidence showed that SLE is not only multifactorial in origin, as well as affects the patient at the biopsychosocial level, requiring a dynamic intervention in the physical and mental field. **Conclusion:** It is noteworthy that, due to the complexity of the pathophysiology of SLE and the individual evolution of the disease with distinct therapeutic response among patients, it is necessary new studies to be performed in order to clarify the factors involved in the pathogenesis, as well as the discovery of new therapeutic targets that contribute to the improvement in the quality of life of these patients.

Key words: Systemic Lupus Erythematosus. Antibodies. Autoimmune.

Referências

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Distúrbios de Hipersensibilidade. In: **Imunologia Celular e Molecular**. 8 ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2015, p. 940-941.

ALVES, H. B.; PEREIRA, F. R. A. Parâmetros clínicos do Lúpus Eritematoso Sistêmico: Lesões generalizadas com produto da autoimunidade. In: IV EXPO PEP, 2014, Campina Grande. **Anais...**Campina Grande: SESC, 2014, p. 1-13.

AMIT, M.; MOLAD, Y.; KISS, S.; WYSENBECK A. J. Seasonal variations of manifestations and activity of systemic lupus erythematosus. **British Society for Rheumatology**, v. 36, p. 449-452, 1997.

ASKANASE, A. et al. Treatment of Lupus Nephritis with Abatacept: The Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study. **Arthritis Rheumatology**, v. 66, n. 11, p. 3096-3104, 2015.

BALDI, B. G.; DIAS, O. M.; COSTA, A. N. Manifestações pulmonares do lúpus eritematoso sistêmico. **Revista da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia**, v. 27, n. 3, p. 25-28, 2013.

BEZERRA, E. L. M. et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES): Perfil Clínico-Laboratorial dos Pacientes do Hospital Universitários Onofre Lopes (UFRN-Natal/Brasil) e Índice de Dano nos Pacientes com Diagnóstico Recente. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 45, n. 6, p. 339-342, 2005.

BORBA, E. F. et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 48, n. 4, p. 196-207, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 100, de 7 de fevereiro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 8 fev. 2013, Seção 1, p. 70.

BUENO, M. A. S.; ROMALDINI, H. Manifestações reumáticas associadas a pneumopatias. **Einstein**, v. 6, supl. 1, p. 120-127, 2008.

CAPELAS, M. P. **Lúpus eritematoso sistêmico - terapias atuais e novas abordagens**. 2015. 55 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.

CARNEIRO, A. C. A. **Considerações sobre Lúpus Eritematoso Sistêmico**. 2013. 27 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araçatuba, 2013.

COSTA, L. M.; COIMBRA, C. C. B. E. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Incidência e Tratamento em Mulheres. **Revista UNINGÁ Review**, Maringá, v. 20, n. 1, p. 81-86, 2014.

CROW, M. K. Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. **Goldman Cecil Medicina**. 24 ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2014, v. 1, p. 1951-1960.

FERNANDES, M. I. et al. Remissão parcial e simultânea da nefrite e da anemia hemolítica autoimune em paciente com lúpus após terapia com agente biológico: relato de caso. **Revista da Faculdade de Medicina Ribeirão Preto - USP**, v. 50, n. 1, p. 53-57, 2017.

GALINDO, C. V. F.; VEIGA, R. K. A. Características clínicas e diagnósticas do lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 7, n. 4, p. 46-58, 2010.

GORDON, C. et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. **British Society for Rheumatology**, v. 57, p. 1-45, 2018.

GUERRA, F. G. **Anticorpos IgG e IgE para auto-antígenos nucleares no lúpus eritematoso sistêmico**. 2005. 66 p. Dissertação (Mestrado em Imunologia) - Universidade Federal da Bahia, 2005.

HAHN, B. H. Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: FAUCI, A. S.; LANGFORD, C. A. **Reumatologia de Harrison**. 3 ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2014, p. 54-65.

KAYSER, C.; CORRÊA, M. J. U.; ANDRADE, L. E. C. Fenômeno de Raynaud. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 49, n. 1, p. 48-63, 2009.

KLUMB, E. M. et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 1, p. 1-21, 2015.

KUHN, A. et al. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 112, p. 423-432, 2015.

LEITE, M. A. **Avaliação do comprometimento respiratório por meio do teste de caminhada de seis minutos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico**. 2011. 65 p. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas, Campinas, 2011.

LYTHGOE, H. et al. Evaluation of the ACR and SLICC classification criteria in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis. **SAGE journals**, v. 26, n. 12, p. 1285-1290, 2017.

MATOS, M. B. P. et al. Alterações eritrocitárias em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista da Faculdade de Medicina Ribeirão Preto - USP**, v. 49, n. 1, p. 45-52, 2016.

MONTERA, M. W. et al. I Diretriz Brasileira de Miocardites e Pericardites. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 100, n. 4, supl. 1, p. 1-36, 2013.

MORONI, G.; RAFFIOTTA, F.; PONTICELLI, C. Remission and withdrawal of therapy in lupus nephritis. **Journal of Nephrology**, v. 29, p. 559-565, 2016.

NAKASHIMA, C. A. K. et al. Incidência e aspectos clínico-laboratoriais do Lúpus eritematoso sistêmico em cidade do Sul do Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 3, p. 235-239, 2011.

NOBRE, C. A. Caracterização do uso do alendronato para osteoporose na Atenção Primária à Saúde. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 11, n. 38, p.1-9, 2016.

OLIVEIRA, C. M. de et al. Lúpus eritematoso sistêmico: Uma falha do Sistema Imune. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v. 6, p. 52-67, 2016.

PEREIRA, R. M. R. et al. Osteoporose induzida por glicocorticoide: Prevenção e Tratamento. **Projeto diretrizes**: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, São Paulo, p. 1-25, 2011.

PETRI, M. Lúpus eritematoso sistêmico. In: IMBODEM, J. B.; HELLMANN, D. B.; STONE, J. H. **Current Reumatologia: Diagnóstico e Tratamento**. 2 ed. Porto Alegre: AMGH, 2011, p. 203-210.

RIBEIRO, W. N.; YAMADA, A. T.; GUTIERREZ, P. S. Caso 2/2014 - Paciente de 51 anos com lúpus eritematoso sistêmico e febre após troca valvar. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 102, n. 5, p. 44-47, 2014.

ROBAZZI, T. C. M. V.; ADAN, L. F. F. Ocorrência de doenças autoimunes tireoidianas em pacientes com doenças reumáticas. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 3, p. 417-430, 2012.

ROCHA, A. C. N. de C. **Frequência das lesões cutâneas no Lúpus Eritematoso Sistêmico**. 2017. 83 p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2017.

RODRIGUES, D. D. et al. Diagnóstico clínico e laboratorial do lúpus eritematoso sistêmico. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 4, n. 2, p. 15-20, 2017.

SAKAMOTO, A. P. et al. Vasculite digital inicial em uma grande coorte multicêntrica de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico de início na infância. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 6, p. 583-589, 2017.

SANTOS, M. J. et al. Caracterização de uma população portuguesa de doentes com Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Acta Reumatológica Portuguesa**, v. 32, p. 153-161, 2007.

SATO, E. I. et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Tratamento do Acometimento Cutâneo/Articular. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 44, n. 6, p. 454-457, 2004.

SATO, E. I. et al. Consenso brasileiro para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES). **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 42, n. 6, p. 362-370, 2002.

SATO, E. I. **Lúpus eritematoso sistêmico: Aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos de 201 pacientes**. 1994. 161 p. Tese (Doutorado em Reumatologia) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1994.

SAUMA, M. de F. L. de C.; NUNES, N. A. C.; LOPES, L. F. de M. Estudo Retrospectivo das Manifestações clínicas e laboratoriais de 104 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), em Belém, PA, Brasil (1990-1999). **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 44, n. 3, p. 192-197, 2004.

SILVA, E. C. S. et al. Mecanismos imunológicos do lúpus eritematoso Sistêmico. In: XIII JORNADA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO, 2013, Recife. **Anais...** Recife: UFRPE, 2013, p. 1-3.

SILVA, I. et al. Fenómeno de Raynaud. **Angiologia e Cirurgia Vascular**, v. 7, n. 1, p. 13-20, 2011.

SIQUEIRA, M. O. Avaliação sorológica no Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v. 65, p. 116-124, 1993.

SOUZA, M. C. de et al. Glicocorticoides e osteoporose - artigo de revisão. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 9, supl. 1, p. 57-64, 2010.

TUNNICLIFFE, D. J. et al. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. **Arthritis Care & Research**, v. 67, n. 10, p. 1440-1452, 2015.

VARGAS, K. S.; ROMANO, M. A. Lúpus eritematoso sistêmico: aspectos epidemiológicos e diagnóstico. **Revista Salus-Guarapuava**, v. 3, n. 1, p. 15-22, 2009.

VIEIRA, W. P. et al. Análise de Prevalência e Evolução das Manifestações Neuropsiquiátricas Moderadas e Graves em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Internados no Serviço de Reumatologia do Hospital Geral de Fortaleza. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 48, n. 3, p. 141-150, 2008.

ZIMMERMANN, A. F. **Lúpus Eritematoso Sistêmico: Perfil demográfico, clínico e autoimune de 90 pacientes do sul do Brasil**. 1997. 120 p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 1997.